

DOI: 10.13376/j.cbls/2021376

文章编号: 1004-0374(2021)04-0479-11

新型类石墨烯二维纳米材料应用于 肿瘤光声成像的研究进展

李金玲, 卢新良, 符雅薇, 刘金文*, 刘斯佳*

(广西医科大学基础医学院, 广西-东盟重大疾病防治协同创新中心, 南宁 530021)

摘要: 光声成像是一种新兴的非侵入式的生物成像方式, 具有极高的空间分辨率和良好的成像对比度, 已逐步应用于肿瘤成像诊断基础研究。光声成像主要依赖于光声信号转换, 而光声信号转换能力主要取决于造影剂的选择。近年来, 随着无机纳米材料在生物医学成像领域的研究逐渐深入, 越来越多的二维无机纳米材料也应用于光声成像造影剂, 尤其是新型类石墨烯二维纳米材料, 其优异的近红外吸收率类似于石墨烯, 光热转换效率高, 生物相容性良好, 而且部分材料还具备带隙可调特性以及良好的生物降解性, 因此有望成为肿瘤光声成像理想的造影剂。其中, 二维过渡金属硫化物、二维过渡金属碳/氮化物以及二维单元素材料已被多次报道应用于肿瘤光声成像造影剂的研发。该文将综述上述几类二维纳米材料在肿瘤光声成像诊断中的应用进展。

关键词: 类石墨烯; 二维纳米材料; 光声成像; 造影剂; 肿瘤诊断

中图分类号: R730.4 **文献标志码:** A

Research progress of novel graphene-like two-dimensional nanomaterials applied in photoacoustic imaging of tumor

LI Jin-Ling, LU Xin-Liang, FU Ya-Wei, LIU Jin-Wen*, LIU Si-Jia*

(Guangxi-ASEAN Collaborative Innovation Center for Major Disease Prevention and Treatment, School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract: Photoacoustic imaging is an emerging non-invasive biological imaging method with extremely high spatial resolution and good imaging contrast, which is gradually used in basic research for diagnosis of tumor imaging. Photoacoustic imaging mainly depends on photoacoustic signal conversion, and the photoacoustic signal conversion ability mainly depends on the choice of contrast agent. In recent years, as the research of inorganic nanomaterials in the field of biomedical imaging has gradually deepened, more and more two-dimensional inorganic nanomaterials are also used in photoacoustic imaging contrast agents, especially the novel graphene-like two-dimensional nanomaterials. Because they have excellent near-infrared absorption rate similar to graphene, high photothermal conversion efficiency, good biocompatibility, and some of them are band-gap adjustable and biodegradable, they are expected to be the ideal contrast agents for tumor photoacoustic imaging. Among them, two-dimensional transition metal sulfides, two-dimensional transition metal carbides and nitrides and two-dimensional mono-elemental materials have been reported for many times in research and development of contrast

收稿日期: 2020-10-26; 修回日期: 2020-12-29

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(81860256); 霍英东教育基金会高等院校青年教师基金项目(171098); 广西自然科学基金面上项目(2017GXNSFAA198099); 广西一流学科(基础医学)建设项目(GXFCDP-BMS-2018); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2020125)

*通信作者: E-mail: jinwenliu@hnu.edu.cn (刘金文); heming_liu@163.com (刘斯佳)

agents for tumor photoacoustic imaging. This article will review the advances in the application of these types of nanomaterials in the diagnosis of tumor photoacoustic imaging.

Key words: graphene-like; two-dimensional nanomaterials; photoacoustic imaging; contrast agents; tumor diagnosis

2018年,世界卫生组织旗下的国际癌症研究中心的全球癌症报告指出,接近50%的癌症新发病例和超过50%的癌症死亡病例发生在亚洲^[1]。中国的癌症新发病例和癌症死亡病例均高于世界平均水平^[2],癌症防控形势严峻。因此,癌症领域需要强有力的方法来实现早期发现、表征和监测,而影像学技术为提高肿瘤学的早期诊断和研究血管生成等提供了重要的价值贡献^[3]。光声成像是近年来发展起来的一种新兴影像学技术,既无侵入损伤也无电离危害,已初步应用于癌症早期诊断^[4-5]。光声成像基于光吸收器的光声信号转换效应,原理如图1所示。在20世纪80年代,由于激光光源和声学检测设备的进步,光声学开始用于医学成像应用^[6];在过去的20年里,光声成像已经从基础概念阶段^[7]迅速发展至小动物成像的技术成熟阶段^[8-9],并逐渐进入临床试验中^[10-11]。光声成像技术允许在多种尺度下进行图像重建,并且可以利用光吸收体的光声效应来克服生物物种中的多种对比光谱,也可以克服光学光子在组织中的散射。光声成像还有其最显著的优势,即能够利用相同的对比度在组织的所有层次进行成像,包括分子^[12-13]、细胞^[14]、组织^[15]和器官^[16]等。

光声成像目前在生物医学和临床前应用中都有

了较多的研究,尤其对肿瘤成像基础研究进行了深入探索,进而对肿瘤光声成像造影剂的要求越来越高。理想的肿瘤光声成像造影剂需要具备近红外光吸收能力强(高消光系数)、光热转换效率高、光稳定性高,以及生物相容性良好、毒性低等特点^[18]。传统的光声成像造影剂通常是内源性生色团(水、脂肪、黑色素、血红蛋白等)或外源性小分子染料[吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)、亚甲基蓝、普鲁士蓝和克酮酸等](表1)。其中,黑色素和血红蛋白作为光声成像造影剂的研究已进入临床试验阶段;而ICG和亚甲基蓝已经被美国食品药品监督管理局批准用于临床^[19-20],作为光声成像造影剂的研究已进入临床转化阶段;其他传统的光声成像造影剂仍处于动物实验阶段。使用内源性生色团虽然不存在由外源性造影剂带来的潜在副作用问题,但是生色团的组织背景噪声大、组织穿透能力差,且成像部位受到生色团位置的限制,具有局限性^[21],而外源性小分子染料虽然具有良好的生物相容性,较小的相对分子质量,能够快速且完全地从机体中清除,但是滞留时间过短且抗光漂白能力差^[22]。因此,为了继续满足临床应用需求,需要进一步发展高性能的外源性肿瘤光声成像造影剂。

近年来,无机纳米材料基于其优异的物化特性,已成为肿瘤组织光声成像的造影剂。其中,贵金属无机纳米材料是一类高效的光声成像造影剂,如金纳米材料,具有良好的近红外吸收光性能和光热转换能力,在肿瘤光声成像和光热治疗基础研究中得到了较多的关注^[23-26]。非金属无机纳米材料如明星材料石墨烯,其零带隙大 π 共轭结构使其具有优异的光电性能,并且能够在整个紫外到近红外区域表现出广泛的光吸收,也被应用于肿瘤光声成像和光热治疗^[27-28]。不过也正由于这种零带隙结构,使得石墨烯虽然具有从紫外到近红外的超宽光吸收波段,但光吸收能力不突出,光热转换效率也有待提高。而近几年出现的多种新型类石墨烯二维无机纳米材料不仅具有类似石墨烯的光电特性,还具有较大的带隙和带隙可调特性,所以近红外光吸收能力强、光热转换效率高,部分材料还具备良好的生物降解性。因此,新型类石墨烯二维无机纳米材

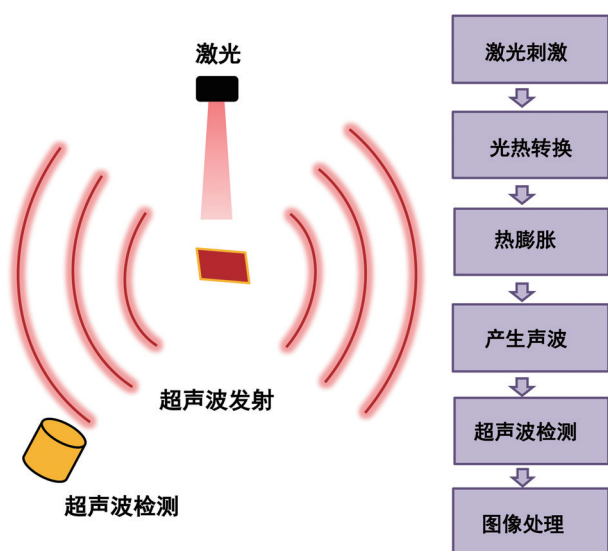


图1 光声成像原理图^[17]

表1 传统的光声成像造影剂的优缺点及应用现状

来源	造影剂	体内应用	优点	缺点	应用现状	参考文献
内源性生色团	黑色素	黑色素瘤和痣厚度测定	无需外源性造影剂, 无创, 无副作用	组织背景噪声大、声成像部位有局限性	临床试验	[29-30]
	血红蛋白	乳腺癌、四肢血管网络			临床试验	[31-32]
	脂肪	区分不同脂质成分			动物实验	[33-34]
外源性小分子染料	吲哚菁绿	淋巴系统实时监测	生物相容性良好, 易于功能化修饰, 代谢快, 光声成像部位广	有微创, 滞留性差, 抗光漂白能力差, 消光系数低	已转化临床	[35]
	亚甲基蓝	前哨淋巴结识别			已转化临床	[36]
	普鲁士蓝	识别肠道微生物群			动物实验	[37]
	克酮酸	脑血管性斑块成像			动物实验	[38]

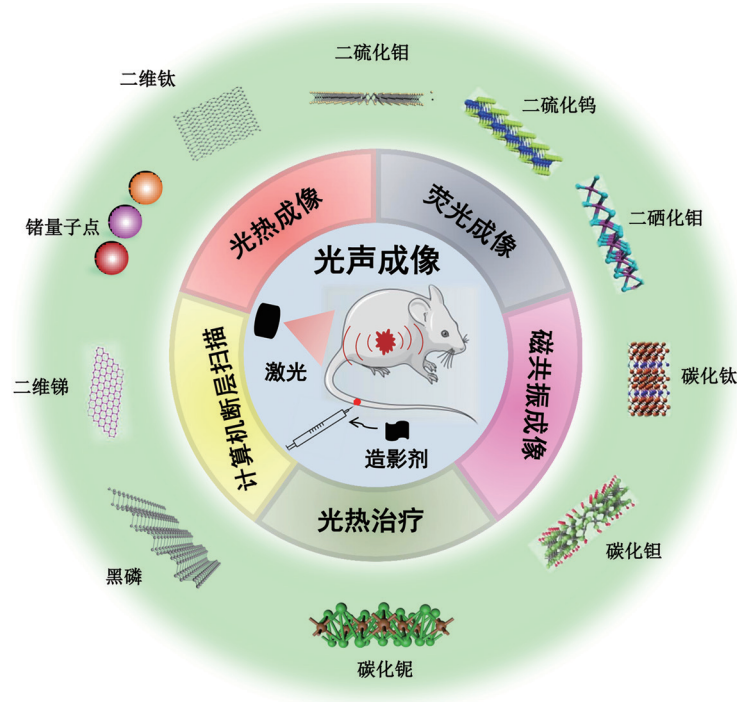
料更适合作为光声成像造影剂, 部分材料已被报道用于肿瘤组织光声成像造影剂^[14,17,39-75](表2)。基于此, 本文对消光系数和光热转换效率高的二维过渡金属硫化物、二维过渡金属碳/氮化物以及二维单元素材料等新型类石墨烯二维纳米材料在肿瘤光声成像基础研究中的应用进行综述, 并概述其作为造影剂在肿瘤光声成像诊断和肿瘤治疗引导中的应用(图2)。

1 二维过渡金属硫化物

二维过渡金属硫化物是一种新型的具有特殊能带结构的层状纳米材料, 能够形成不同的晶体多型, 如图3所示, 包括三棱柱(2H)、八面体(1T)和二

聚化体(1T'), 最常见的是前两种配位^[76]。二维过渡金属硫化物在近红外区具有独特的可见光致发光和较高的吸收性能, 该性能赋予了其出色的光声信号转换能力, 因此二维过渡金属硫化物可用作光声成像造影剂^[77]。常见的作为光声成像造影剂的二维过渡金属硫化物包括二硫化钼(MoS₂)、二硫化钨(WSe₂)和二硒化钼(MoSe₂)。

MoS₂由Mo原子的六边形层夹在两层S原子之间构成, 表现出独特的可见光致发光特性以及高近红外光吸收率, 这使其可以作为造影剂用于光声成像^[43]。Zhao等^[45]采用一锅法控制合成表面聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)修饰MoS₂纳米片, 该MoS₂复合纳米片具有强近红外光吸收率以及



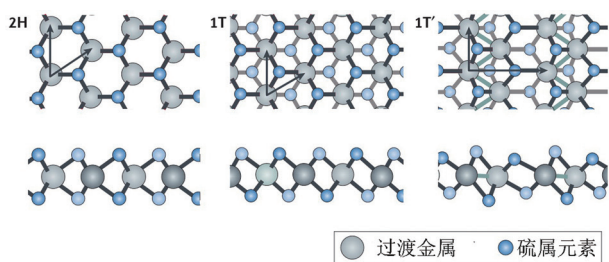
二维过渡金属硫化物包括二硫化钼、二硫化钨和二硒化钼, 二维过渡金属碳/氮化物包括碳化钨、碳化钼和碳化钨, 二维单元素材料包括二维黑磷、二维锑、二维锆和二维钒。

图2 新型类石墨烯二维纳米材料作为造影剂应用于肿瘤光声成像示意图

表2 新型类石墨烯二维纳米材料的性质与生物应用

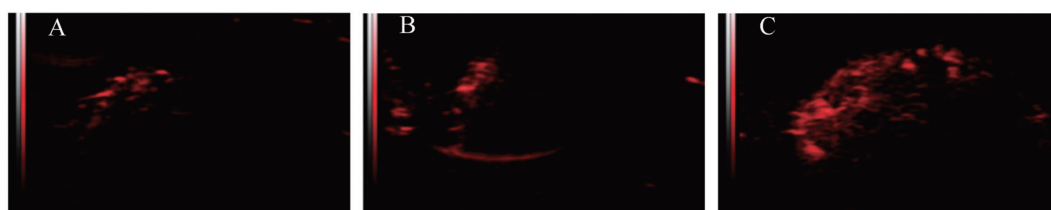
二维材料	合成方法	表面修饰	性质	生物降解性	激光波长(μm)	消光系数($\text{L}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)/ 光热转换效率 η (%)	生物应用	参考文献
MoS_2	水热法、液相剥离法、机械剥离法、化学气相沉积法	PVP、PEG、HA、ICG	近红外光吸收强、光热转换效率高、光学稳定性好、生物相容性良好和毒性低	差	808、680、850	23.3/- (MoS_2 -PVP)、 -/11.5 (MoS_2 -HA)、 -/27.6 (MoS_2 -PEG)	光声成像、光热治疗、光动力治疗	[39-45]
WS_2	液相剥离法、机械剥离法、化学气相沉积法	Gd^{3+} -PEG、PEG、PVP		差	808、800	26.6/- (WS_2 - Gd^{3+} -PEG)、 18.3/- (WS_2 -PVP)	光声成像、核磁共振成像、光热治疗、生物传感	[46-49]
MoSe_2	超声剥离法、机械剥离法、化学气相沉积法	ICG、 Gd^{3+} -PEG		差	808	22.4/- (Gd^{3+} -PEG)	光声成像、MRI、光热治疗	[50-52]
Ti_3C_2	液相剥离两步法	MnO_x 、SP、PEG		差	808	5/22.9 ($\text{MnO}_x/\text{Ti}_3\text{C}_2$)、 -/29.1 (Ti_3C_2 -PEG)、 25.2/30.6 (Ti_3C_2 -SP)	光声成像、MRI、光热治疗	[53-56]
Ta_4C_3	探头超声和液相剥离法	SP、 MnO_x		差	808	4.1/44.7 (Ta_4C_3 -SP)、 8.67/34.9 ($\text{MnO}_x/\text{Ta}_4\text{C}_3$)	光声成像、CT、MRI、光热治疗	[57-58]
Nb_2C	液相剥离两步法	PVP		好	704、808、1064	37.6/36.4 (808 nm)、 35.4/45.7 (1064 nm)	光声成像、光热治疗、生物传感	[59-60]
黑磷	机械剥离法、液相剥离法、化学气相沉积法	TiL_4 、 TA-Mn^{2+} 、PEG、PLGA		好	660、680、808	22.2/-	光声成像、MRI、光热治疗、光动力治疗、生物传感、药物传递	[61-68]
镉纳米片	液相剥离法、机械剥离法、物理气相沉积法	BSA、DSPE-PEG		差	680、808	-/42.4 (808 nm)	光声成像、生物传感	[14,69-71]
镉量子点	液相剥离法、机械剥离法、物理气相沉积法	PEG		差	808	5.3/45.9	光声成像、荧光成像、光热治疗、生物传感	[72-75]
钛纳米片	液相剥离法	PEG		好	808	20.8/61.5	光声成像、CT、光热治疗	[17]

注: TA, tannic acid, 单宁酸; DSPE-PEG, 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-poly(ethylene glycol), 二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇; PLGA, poly(lactic-co-glycolic acid), 聚乳酸-羟基乙酸共聚物。



从左至右分别为三棱柱形(2H)、扭曲的八面体(1T)和二聚化(1T')相。

图3 单层过渡金属硫化物的原子结构图^[76]



A: 对照组小鼠; B: 静脉注射MoS₂-PVP纳米片组小鼠; C: 鞘内注射MoS₂-PVP纳米片组小鼠。

图4 808 nm近红外激光下的HT29荷瘤小鼠体内肿瘤光声成像^[45]

增强, 并且该材料在原发肿瘤中的含量高于肝和肾, 这可能是由于HA受体介导的内吞作用促进了MoS₂向肿瘤细胞的转运。这些结果表明了该MoS₂耦联物作为荧光/光声双峰造影剂用于体内成像的应用潜力。MoS₂不仅能在外周肿瘤中进行光声成像, 也可以用于脑胶质瘤。Liu等^[42]将ICG共轭到MoS₂纳米片上, 形成一种MoS₂杂化体。该杂化物具有优良的光声成像灵敏度, 使用MoS₂杂化体作为原位神经胶质瘤的体内光声成像的造影剂, 可以清楚显示小鼠头皮下3.5 mm的肿瘤块。

WS₂具有与MoS₂相似的结构和理化性能, 因此也可以应用于光声成像^[47]。Song等^[46]开发了一种掺杂了顺磁性钆(gadolinium, Gd)的肝癌光声成像特异性靶向WS₂-Gd纳米片, 通过聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)对其进行表面修饰以及和肝癌细胞特异性肿瘤标志物GPC3(glypican-3)的靶向肽耦联, 得到了在生理溶液中稳定性高、体内无明显毒性的WS₂-Gd³⁺-PEG-肽复合纳米片。WS₂-Gd³⁺-PEG-肽复合纳米片具有优异的光声成像性能, 同时具备磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)性能, 该研究以肝癌细胞HepG2荷瘤小鼠为模型, 评估该复合纳米材料的活体光声成像性能和MRI对比度。结果发现静脉注射材料后24 h的光声成像和MRI都表现出优异的成像效果: MRI用于确定肿瘤的宏观轮

良好的生物相容性: 如图4所示, 在808 nm近红外区激光照射下, 鞘内注射和静脉注射了该纳米片的人结肠癌细胞HT29移植瘤小鼠肿瘤部位的光声信号强度显著增强, 说明该MoS₂纳米片具备成为肿瘤光声成像造影剂的可能性。Shin等^[44]将MoS₂与透明质酸(hyaluronic acid, HA)耦联用于体内生物成像。他们以接种了大肠癌细胞HCT116的BALB/c裸鼠为模型来测试MoS₂耦联物的荧光成像和光声成像能力, 发现该纳米材料具有出色的瘤内增强渗透性和滞留效应, 瘤内的荧光强度和光声信号强度都显著

廓, 而光声成像可以进一步提供WS₂复合纳米材料的高空间分辨率和分布情况。

除MoS₂和WS₂外, MoSe₂在近红外也表现出较强的吸收性。Chen等^[51]通过将胺化ICG共价连接到超声剥离得到的单层MoSe₂纳米片上, 制备了一种新的光声成像纳米杂化单层材料。该MoSe₂纳米片与ICG具有协同作用, 与单层MoSe₂纳米片和游离ICG相比, MoSe₂耦联物在830 nm波长的光声强度显著增强。体内实验证明, MoSe₂耦联物具有优异的体内光声成像性能: 对4T1荷瘤小鼠进行静脉注射后24 h, 肿瘤部位光声信号与注射前相比增强约7倍。Pan等^[50]采用简单的液相法制备了Gd³⁺掺杂的MoSe₂-Gd³⁺-PEG纳米片。该复合纳米片在HepG2荷瘤小鼠肿瘤部位可以有效积累, 显示了出色的光声成像效果。

二维过渡金属硫化物因其出色的光声信号转换能力, 成为肿瘤光声成像造影剂, 但是由于这类材料固有的 π - π 共价键很稳定, 不容易发生降解, 体内排泄速度不快, 长时间累积可能产生肝肾毒性副作用。对材料表面进行化学修饰能够在一定程度上改善纳米材料长期存在于体内的毒性问题, 如Chen等^[43]用Gd和牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)对MoS₂进行表面修饰得到MoS₂-Gd-BSA复合纳米材料, 发现注射了该复合纳米材料的小鼠18 d

内没有出现体重下降现象；而且，相对于其他器官（心、肺、肾）， $\text{MoS}_2\text{-Gd-BSA}$ 主要滞留在肝脏和脾脏中，而这两个器官是主要清除体内异物的，且在7 d后有所下降，表明随着时间的推移， $\text{MoS}_2\text{-Gd-BSA}$ 逐渐被清除。除此之外，7 d后对小鼠各器官进行切片染色，未发现组织病变。以上所有结果表明，表面修饰了Gd-BSA的 MoS_2 在体内无明显毒性。其他二维过渡金属硫化物如 WS_2 ^[46]和 MoSe_2 ^[50]，被修饰PEG等化学基团后在小鼠体内也无明显毒性。因此，如何针对这类材料进行设计从而加快其体内代谢，是未来研究需要重视的一个问题。

2 二维过渡金属碳/氮化物

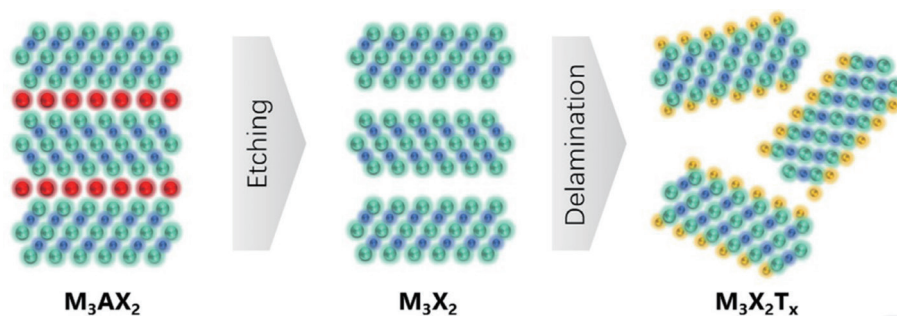
二维过渡金属碳/氮化物是一类二维无机化合物，是由几个原子层的过渡金属碳/氮化物组成的层状纳米材料，一般经过刻蚀和分层两步法制备(图5)；此类纳米材料具有高电导率和最小纳米层厚可控的特点^[78]，并且在近红外范围内具有优异的吸收性，可用于体内光声成像^[79]。主要用于光声成像的二维过渡金属碳/氮化物包括碳化钛(Ti_3C_2)、碳化钽(Ta_4C_3)和碳化铌(Nb_2C)等。

Ti_3C_2 具有优异的光热转换和光声信号转换效应，被认为是肿瘤光声成像的理想造影剂^[53]。Dai等^[54]通过高效“氧化还原诱导生长”方法，将氧化锰(manganese oxide, MnO_x)原位生长到两步液相剥离法制备的 Ti_3C_2 表面，成功制备了 Ti_3C_2 复合纳米片，并用大豆磷脂(soybean phospholipid, SP)对其进行表面改性，进一步提高了 Ti_3C_2 复合纳米片的生物相容性和生理稳定性。该 Ti_3C_2 复合纳米片具备强光声成像和MRI对比度。通过体内实验评估该复合纳米片的光声成像和MRI性能发现，在对4T1荷瘤裸鼠静脉注射后，其光声信号可随着时间增加而逐渐增强，在注射后24 h信号强度可达到峰值，同时，

MRI信号对比度也增强；注射后48 h，光声信号几乎检测不到，说明 Ti_3C_2 具有良好的排泄性。以上结果证实，该 Ti_3C_2 复合纳米片有望应用于肿瘤光声成像和MRI双峰诊断。

与传统的 Ti_3C_2 相比， Ta_4C_3 具有更高的光热转换效率，可用于肿瘤光声热学诊断和治疗；此外， Ta_4C_3 具有高原子序数的Ta元素，这使得它们具有良好的计算机断层扫描(computer tomography, CT)成像对比度，可用于双模光声/CT成像引导下的高效体内肿瘤光热消融^[58]。Lin等^[57]采用与探针超声相结合的两步液相剥离方法成功地合成了具有纳米级横向尺寸的二维超薄 Ta_4C_3 纳米片，并以SP表面改性后合成了 Ta_4C_3 复合胶体溶液。该复合纳米片不仅能有效地进行肿瘤光声和CT成像，还具有良好的排泄性，可减少纳米材料在体内的滞留毒性。对4T1荷瘤小鼠静脉注射该材料后，结果发现肿瘤部位的光声信号和CT信号均显著增强。注射后24 h，肿瘤部位的信号开始减弱，表明肿瘤组织捕获的纳米片正在逐渐排出。

二维 Nb_2C 是二维过渡金属碳/氮化物的新成员，该材料在肿瘤光声成像基础研究中也具有巨大潜力。2017年，Lin等^[59]首次探索了 Nb_2C 纳米片在近红外一区(650—900 nm)和近红外二区(1000—1700 nm)的光声成像和光热治疗。他们采用两步液相剥离法制备了具有原子尺度厚度的 Nb_2C 纳米片，表面进行PVP修饰，增加其生物相容性和稳定性。该纳米片具有很强的近红外吸收能力和非常高的光热转换效率，以4T1荷瘤小鼠为模型进行体内光声成像研究，结果显示静脉注射后1 h，在704 nm近红外激光激发下肿瘤部位光声成像显著增强。该纳米片在近红外激光激发下还能发挥高效的肿瘤热消融作用。体外实验以2~10 mm厚度的鸡胸组织为模型进行测试，发现 Nb_2C 纳米片在808 nm和1064 nm近



Etching, 刻蚀; Delamination, 分层; M, 过渡金属; A, 通常是Al或Ga; X, 碳或氮; Tx, 表面终止官能团。

图5 二维过渡金属碳/氮化物的结构及合成过程^[78]

红外下的激光衰减系数分别1.02和0.73, 说明近红外二区的组织穿透能力比近红外一区强。体内实验以4T1荷瘤小鼠为模型, 静脉注射该材料24 h内分别进行808 nm和1 064 nm近红外激光照射; 光热消融后48 h, ~4 mm深度的肿瘤完全根除且无复发。2019年, Yin等^[60]进一步挖掘Nb₂C纳米片在近红外二区中光声成像和光热治疗的潜力。首先通过两步剥离法制备Nb₂C纳米片, 随后在其表面涂覆介孔二氧化硅, 将S-亚硝酸硫醇基团接枝到介孔结构中, 从而得到一种光触发气体释放协同光热效应的复合纳米片。以4T1荷瘤小鼠为模型评估该复合纳米片的在体肿瘤光声成像性能发现, 如图6所示, 静脉注射后1 h, 在1 064 nm近红外激光照射下, 光声信号以时间依赖的方式逐渐增加, 在注射后8 h达到最高。在光声成像的指导和监测下发现, 近红外激光控制一氧化氮的释放和热产生, 能够有效地抑制肿瘤的生长。

二维过渡金属碳/氮化物在近红外一区具有优异的光吸收性, 其中, 二维Nb₂C在近红外二区也能够进行有效的光声成像。与近红外一区的成像相比, 近红外二区的光声成像具有更高的空间分辨率、更深的成像穿透深度和更小的背景干扰; 而且Nb₂C具备酶响应降解性, 在人体的髓过氧化物酶作用下可以发生生物降解, 更具临床应用前景。Lin等^[59]在给小鼠注射Nb₂C-PVP纳米片后, 48 h内从小鼠粪便和尿液中检测到20%的Nb₂C-PVP, 表明该纳

米片主要通过肝肾排泄, 且在实验期间(28 d)小鼠器官切片染色显示无明显损伤, 说明Nb₂C-PVP对小鼠无急性和慢性毒副作用。二维Ti₃C₂和Ta₄C₃虽然不具备生物降解性, 但是具有相对良好的排泄性, 研究人员对Ti₃C₂和Ta₄C₃表面进行MnO_x和SP修饰后作用于小鼠, 小鼠的体重和器官切片染色结果显示, Ti₃C₂和Ta₄C₃复合纳米材料对小鼠无明显的毒性作用^[54, 58]。

3 二维单元素材料

二维单元素材料是一种带隙可调的片层结构半导体材料, 呈蜂窝状弯曲结构(图7), 近红外吸收能力强, 易于代谢或降解, 有望成为极具应用前景的光声成像造影剂^[80]。这里主要概括了几种应用于光声成像的单元素二维材料, 包括二维黑磷和二维金属(锑、锆、钛)。

二维黑磷作为一种新兴的二维半导体, 带隙可调、载流子迁移率高, 并具有从可见光到中红外的超宽光吸收波段, 因其固有的高消光系数和优异的光热转换效率以及良好的生物降解性, 被应用于生物体, 如肿瘤光声成像和光热治疗等^[64]。同时, 因为磷是生物体内必需元素, 降解后的黑磷对生物体并无毒副作用, 使得黑磷在生物医药领域的研究具有巨大的优势, 更具有临床应用前景。不过正因为黑磷易降解, 所以需要对其表面进行配体修饰以提高其稳定性。Sun等^[66]利用液体剥离法制备了二维黑

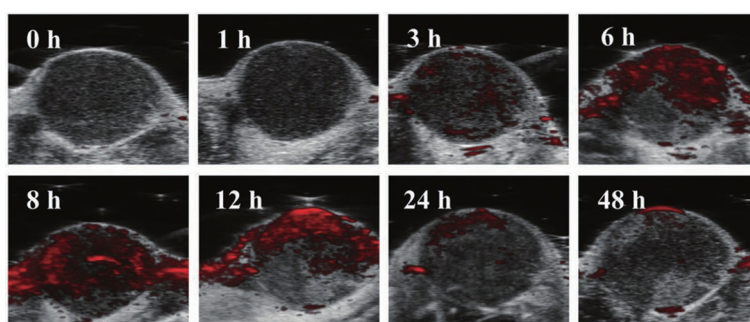


图6 1064 nm近红外激光下4T1荷瘤小鼠体内光声成像图^[60]

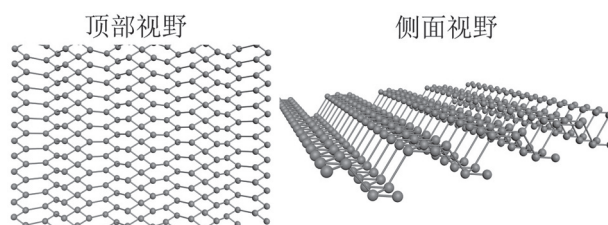


图7 二维单元素材料的结构

磷量子点, 通过表面配位将钛配体(titanium ligand, TiL₄)的磺酸酯与黑磷量子点结合, 以提高其在水分散体系中的稳定性, 合成了水溶液稳定性良好的黑磷量子点复合物, 用于活体肿瘤光声成像。该黑磷量子点复合物在人乳腺癌细胞MCF-7荷瘤小鼠中显示出强大的肿瘤光声成像性能, 肿瘤部位的光声信号在该材料静脉注射后4 h达到最大; 随着时间延

长, 光声信号逐渐降低, 注射达48 h后恢复到与注射前相似的低水平。这说明该黑磷量子点复合物在保证肿瘤光声成像诊断效果的同时, 也减缓了纳米材料在体内的长期毒性, 显示了该黑磷量子点复合物在临床光声成像上的巨大应用潜力。

在金属纳米材料中, 大多数呈现非层状结构。铈是为数不多的几种金属之一(另外两种是锆和铪), 在室温下表现出稳定的层状结构。二维铈具有许多独特的性质, 包括高摩尔消光系数和高界面热导率所赋予的高光热转换效率^[81], 这些独特性质使其具备优异的光声性能。Yu等^[14]采用改进的液相剥离法制备了铈纳米薄片, 然后在铈纳米片表面修饰BSA, 使其具有生物相容性和稳定性。体外实验结果显示, 该铈纳米片容易被293T细胞摄取, 光声信号增强。以MCF-7荷瘤小鼠为模型进行体内实验, 在680 nm激光激发下发现, 静脉注射该铈纳米片后1 h光声信号增强, 且与背景信号相比约增强10倍(图8), 验证了铈纳米片优异的光声成像能力。除此之外, 铈纳米片还具有好的肝、肾循环排泄性能。MCF-7荷瘤小鼠在静脉注射该材料48 h后光声信号消失, 说明该纳米材料具有良好的排泄能力。除了二维铈, 二维锆也被用于光声成像。Ouyang等^[72]采用超声探针和冰浴超声方法合成超小二维锆量子点, 并用PEG对其表面进行修饰后合成了锆量子点复合物, 该纳米复合物具有优异的光热转化效率、良好的稳定性和生物相容性, 具有光声、近红外荧光和光热成像多模式成像能力。体内实验以4T1荷瘤小鼠为模型, 静脉注射锆量子点复合物后, 其肿瘤的光声信号、近红外荧光(Cy5.5标记的锆量子点复合物)和光热成像信号都显著增强; 同时, 联合光热治疗可使荷瘤小鼠的体内肿瘤完全消除, 实现了无创、实时的体内肿瘤治疗指导。钛是一种过渡金属, 具有高耐蚀性、低电子导电率和良好的生物

相容性, 由非层状金属钛制备成的二维钛纳米材料具有比表面积大、消光系数高和光热转化效率高等特性。Xie等^[17]通过液相外延法制备二维钛纳米材料, 表面修饰PEG以增强其在水溶液中的分散稳定性, 发现该复合纳米材料具有较强的近红外光吸收、较高的X射线响应性以及出色的光热转换效率, 同时具有良好的生物相容性和生物降解性。宫颈癌小鼠静脉注射该复合纳米材料后24 h, 光声成像和CT对比度都明显增强。以肝癌荷瘤小鼠来评估二维钛复合纳米材料的光热治疗效果, 发现光热治疗后5 d内肿瘤消失, 证实了该二维钛复合纳米材料对肿瘤的高效光热治疗效果。该二维钛复合纳米材料良好的生物降解性使其能在相对较短的时间内降解, 体外实验证明该材料在~30 °C的水中30 d内降解77%。

二维单元素材料不仅近红外光吸收能力强, 还具备易代谢或易降解特性, 如黑磷能够在48 h内逐渐被肝脏代谢^[65], 这种特性有助于避免对人体的长期损害, 进一步提高临床应用潜力。不过易降解的同时也说明材料不稳定, 如黑磷, 需要对其表面进行高分子修饰, 增加稳定性, 才能更好地应用于临床。

4 总结与展望

综上所述, 肿瘤治疗的关键在于早期诊断、早期治疗, 而影像学检查是重要的肿瘤早期筛查手段。光声成像是一种新兴的无损伤、无辐射的影像学检查模式, 具有高空间分辨率和高对比度, 在肿瘤早期诊断及肿瘤治疗引导中有着广阔的应用前景。光声成像的深入研究需要高性能造影剂的开发, 而新型类石墨烯二维纳米材料由于具备类似石墨烯的比表面积大和光声信号转换效率优异等特性, 部分还具备较大的带隙结构、带隙可调特性、优异的催化性能以及良好的生物降解性, 有望成为肿瘤光声成像临床应用的造影剂, 发挥其在肿瘤诊断和治疗中的作用。目前上述纳米材料在肿瘤光声成像的研究应用仍处于基础研究阶段, 要进行临床转化尚需要对材料结构性能做进一步改进: 其一, 纳米材料的体内代谢排泄性需要进一步提高, 以降低其在生物体内的肝肾毒性作用; 其二, 为了迎合临床肿瘤早期诊断应用要求, 光声成像的空间分辨率和成像穿透深度应进一步提高。因此, 未来的类石墨烯二维纳米材料应用于肿瘤光声成像基础研究需要考虑两点, 一是通过性状改变或表面修饰, 提

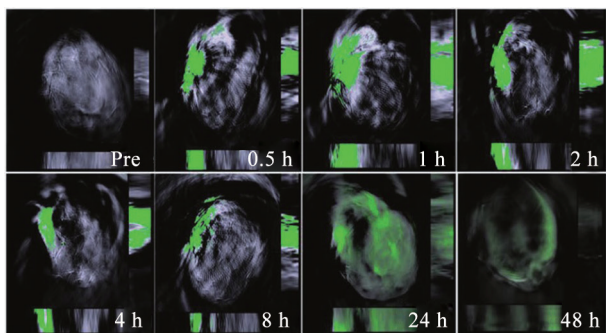


图8 680 nm近红外激光下MCF-7荷瘤小鼠体内光声成像^[14]

高其体内代谢排泄能力; 二是通过带隙调整, 进一步将吸收光往近红外二区红移。鉴于此, 提高类石墨烯二维纳米材料的在体代谢能力以及进一步将近红外一区吸收光红移, 有望成为肿瘤光声成像新型造影剂的一个重要研究方向。

[参 考 文 献]

- [1] International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data: cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018 [EB/OL]. <https://www.iarc.who.int/featured-news/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-18-1-million-new-cases-and-9-6-million-cancer-deaths-in-2018/>
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 394-424
- [3] Gargiulo S, Albanese S, Mancini M. State-of-the-art preclinical photoacoustic imaging in oncology: recent advances in cancer theranostics. *Contrast Media Mol Imaging*, 2019, 2019: 1-24
- [4] Diot G, Metz S, Noske A, et al. Multispectral optoacoustic tomography (MSOT) of human breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 6912-22
- [5] Toi M, Asao Y, Matsumoto Y, et al. Visualization of tumor-related blood vessels in human breast by photoacoustic imaging system with a hemispherical detector array. *Sci Rep*, 2017, 7: 41970
- [6] Rosencwaig A. Photoacoustics and photoacoustic spectroscopy [M]. New York: Wiley, 1981
- [7] Kruger RA, Liu P. Photoacoustic ultrasound: pulse production and detection in 0.5% liposyn. *Med Phys*, 1994, 21: 1179-84
- [8] Guo B, Sheng ZH, Hu DH, et al. Through scalp and skull NIR-II photothermal therapy of deep orthotopic brain tumors with precise photoacoustic imaging guidance. *Adv Mater*, 2018, 30: e1802591
- [9] Wang YJ, Gong NQ, Li YJ, et al. Atomic-level nanorings (A-NRs) therapeutic agent for photoacoustic imaging and photothermal/photodynamic therapy of cancer. *J Am Chem Soc*, 2019, 142: 1735-9
- [10] Dahlstrand U, Sheikh R, Berggren J, et al. Spectral signatures in the different layers of the human eyelid by photoacoustic imaging. *Lasers Surg Med*, 2020, 52: 341-6
- [11] Baik JW, Kim JY, Cho S, et al. Super wide-field photoacoustic microscopy of animals and humans *in vivo*. *IEEE Trans Med Imaging*, 2020, 39: 975-84
- [12] Xia L, Guo XY, Liu TL, et al. Multimodality imaging of naturally active melanin nanoparticles targeting somatostatin receptor subtype 2 in human small-cell lung cancer. *Nanoscale*, 2019, 11: 14400-9
- [13] Ma GC, Gao XT, Jiang C, et al. pH-responsive nanoprobe for *in vivo* photoacoustic imaging of gastric acid. *Anal Chem*, 2019, 91: 13570-5
- [14] Yu JW, Wang XH, Feng JC, et al. Antimonene nanoflakes: extraordinary photoacoustic performance for high-contrast imaging of small volume tumors. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: e1900378
- [15] Kang J, Zhang HK, Kadam SD, et al. Transcranial recording of electrophysiological neural activity in the rodent brain *in vivo* using functional photoacoustic imaging of near-infrared voltage-sensitive dye. *Front Neurosci*, 2019, 13: 579
- [16] Talukdar Y, Rashkow JT, Patel S, et al. Nanofilm generated non-pharmacological anabolic bone stimulus. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108: 178-86
- [17] Xie ZJ, Chen SY, Duo YH, et al. Biocompatible two-dimensional titanium nanosheets for multimodal imaging-guided cancer theranostics. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 22129-40
- [18] Deán-Ben XL, Gottschalk S, Shohamc S, et al. Advanced optoacoustic methods for multiscale imaging of *in vivo* dynamics. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 2158-98
- [19] Park S, Kim J, Jeon M, et al. *In vivo* photoacoustic and fluorescence cystography using clinically relevant dual modal indocyanine green. *Sensors*, 2014, 14: 19660-8
- [20] Song KH, Stein EW, Margenthaler JA, et al. Noninvasive photoacoustic identification of sentinel lymph nodes containing methylene blue *in vivo* in a rat model. *J Biomed Opt*, 2008, 13: 54033
- [21] 黄珊珊, 聂立铭. 光声成像在生物医学研究中的应用进展. *厦门大学学报(自然科学版)*, 2019, 58: 625-36
- [22] 王永胜, 邱鹏飞. 乳腺癌前哨淋巴结活检术新型荧光靶向示踪剂的研发进展. *医学与哲学*, 2016, 37: 14-6
- [23] Liu B, Cao W, Qiao GL, et al. Effects of gold nanoprisms-assisted human PD-L1 siRNA on both gene down-regulation and photothermal therapy on lung cancer. *Acta Biomater*, 2019, 99: 307-19
- [24] Liu B, Cao W, Cheng J, et al. Human natural killer cells for targeting delivery of gold nanostars and bimodal imaging directed photothermal/photodynamic therapy and immunotherapy. *Cancer Biol Med*, 2019, 16: 756-70
- [25] Dan Q, Hu D, Ge Y, et al. Ultrasmall theranostic nanozymes to modulate tumor hypoxia for augmenting photodynamic therapy and radiotherapy. *Biomater Sci*, 2020, 8: 973-87
- [26] 兰颖, 邓桥妹, 刘斯佳. 无机纳米材料在神经胶质瘤诊疗中的应用与特点. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36: 627-33
- [27] Jun SW, Manivasagan P, Kwon J, et al. Folic acid-conjugated chitosan-functionalized graphene oxide for highly efficient photoacoustic imaging-guided tumor-targeted photothermal therapy. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155: 961-71
- [28] Gai LX, Wang WQ, Wu X, et al. NIR absorbing reduced graphene oxide for photothermal radiotherapy for treatment of esophageal cancer. *J Photochem Photobiol B*, 2019, 194: 188-93
- [29] Zhou Y, Tripathi SV, Rosman I, et al. Noninvasive determination of melanoma depth using a handheld photoacoustic probe. *J Invest Dermatol*, 2017, 137: 1370-2
- [30] Breathnach A, Concannon E, Dorairaj JJ, et al. Preoperative

- measurement of cutaneous melanoma and nevi thickness with photoacoustic imaging. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2018, 5: 015004
- [31] Lin L, Hu P, Shi J, et al. Single-breath-hold photoacoustic computed tomography of the breast. *Nat Commun*, 2018, 9: 2352
- [32] Wray P, Lin L, Hu P, et al. Photoacoustic computed tomography of human extremities. *J Biomed Opt*, 2019, 24: 1-8
- [33] Sangha GS, Phillips EH, Goergen CJ. *In vivo* photoacoustic lipid imaging in mice using the second near-infrared window. *Biomed Opt Express*, 2017, 8: 736-42
- [34] Zhang HF, Maslov K, Stoica G, et al. Functional photoacoustic microscopy for high-resolution and noninvasive *in vivo* imaging. *Nat Biotechnol*, 2006, 24: 848-51
- [35] Forbrich A, Heinmiller A, Zemp RJ. Photoacoustic imaging of lymphatic pumping. *J Biomed Opt*, 2017, 22: 1-6
- [36] Song KH, Stein EW, Margenthaler JA, et al. Noninvasive photoacoustic identification of sentinel lymph nodes containing methylene blue *in vivo* in a rat model. *J Biomed Opt*, 2008, 13: 054033
- [37] Huang XX, Shi Y, Liu YJ, et al. Noninvasive photoacoustic identification and imaging of gut microbes. *Opt Lett*, 2017, 42: 2938-40
- [38] Liu Y, Yang Y, Sun M, et al. Highly specific noninvasive photoacoustic and positron emission tomography of brain plaque with functionalized croconium dye labeled by a radiotracer. *Chem Sci*, 2017, 8: 2710-6
- [39] DiCamillo K, Krylyuk S, Shi W, et al. Automated mechanical exfoliation of MoS₂ and MoTe₂ layers for 2D materials applications. *IEEE Trans Nanotechnol*, 2019, 18: <https://doi.org/10.1109/TNANO.2018.2868672>
- [40] Cho D, Jung J, Kim C, et al. Comparison of frictional properties of CVD-grown MoS₂ and graphene films under dry sliding conditions. *Nanomaterials*, 2019, 9: 293
- [41] Feng W, Chen L, Qin M, et al. Flower-like PEGylated MoS₂ nanoflakes for near-infrared photothermal cancer therapy. *Sci Rep*, 2015, 5: 17422
- [42] Liu CB, Chen JQ, Zhu Y, et al. Highly sensitive MoS₂-indocyanine green hybrid for photoacoustic imaging of orthotopic brain glioma at deep site. *Nanomicro Lett*, 2018, 10: 1-12
- [43] Chen L, Zhou XJ, Nie W, et al. Marriage of albumin-gadolinium complexes and MoS₂ nanoflakes as cancer theranostics for dual-modality magnetic resonance/photoacoustic imaging and photothermal therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 17786-98
- [44] Shin MH, Park EY, Han S, et al. Multimodal cancer theranosis using hyaluronate-conjugated molybdenum disulfide. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: e1801036
- [45] Zhao J, Zhou C, Li M, et al. Bottom-up synthesis of ultra-small molybdenum disulfide-polyvinylpyrrolidone nanosheets for imaging-guided tumor regression. *Oncotarget*, 2017, 8: 106707-20
- [46] Song XD, Shang WT, Peng L, et al. Novel GPC3-binding WS₂-Ga³⁺-PEG-peptide nanosheets for *in vivo* bimodal imaging-guided photothermal therapy. *Nanomedicine*, 2018, 13: 1681-93
- [47] Wang SG, Zhao JL, Yang HL, et al. Bottom-up synthesis of WS₂ nanosheets with synchronous surface modification for imaging guided tumor regression. *Acta Biomater*, 2017, 58: 442-54
- [48] Lan F, Yang R, Xu Y, et al. Synthesis of large-scale single-crystalline monolayer WS₂ using a semi-sealed method. *Nanomaterials*, 2018, 8: 100
- [49] Fu Q, Zhu R, Song J, et al. Photoacoustic imaging: contrast agents and their biomedical applications. *Adv Mater*, 2018: 1805875
- [50] Pan JL, Zhu XF, Chen X, et al. Gd³⁺-doped MoSe₂ nanosheets as a theranostic agent for bimodal imaging and high efficiency cancer photothermal therapy. *Biomater Sci*, 2018, 6: 372-87
- [51] Chen JQ, Li XS, Liu XY, et al. Hybrid MoSe₂-indocyanine green nanosheets as a high-efficient phototheranostic agent for photoacoustic imaging guided photothermal cancer therapy. *Biomater Sci*, 2018, 6: 1503-16
- [52] Manzeli S, Ovchinnikov D, Pasquier D, et al. 2D transition metal dichalcogenides. *Nat Rev Mater*, 2017, 2: 17033
- [53] Yu XH, Cai XK, Cui HD, et al. Fluorine-free preparation of titanium carbide MXene quantum dots with high near-infrared photothermal performances for cancer therapy. *Nanoscale*, 2017, 9: 17859-64
- [54] Dai C, Lin H, Xu G, et al. Biocompatible 2D titanium carbide (MXenes) composite nanosheets for pH-responsive MRI-guided tumor hyperthermia. *Nanomedicine*, 2017, 29: 8637-52
- [55] Lin H, Wang X, Yu L, et al. Two-dimensional ultrathin MXene ceramic nanosheets for photothermal conversion. *Nano Lett*, 2017, 17: 384
- [56] Xuan JN, Wang ZQ, Chen YY, et al. Organic-base-driven intercalation and delamination for the production of functionalized titanium carbide nanosheets with superior photothermal therapeutic performance. *Angew Chem*, 2016, 128: 14789-94
- [57] Lin H, Wang YW, Gao SS, et al. Theranostic 2D tantalum carbide (MXene). *Adv Mater*, 2018, 30: 1703284
- [58] Dai C, Chen Y, Jing XX, et al. Two-dimensional tantalum carbide (MXenes) composite nanosheets for multiple imaging-guided photothermal tumor ablation. *ACS Nano*, 2017, 11: 12696-712
- [59] Lin H, Gao SS, Dai C, et al. A two-dimensional biodegradable niobium carbide (MXene) for photothermal tumor eradication in NIR-I and NIR-II biowindows. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 16235-47
- [60] Yin HH, Guan X, Lin H, et al. Nanomedicine-enabled photonic thermogaseous cancer therapy. *Adv Sci*, 2019, 7: 1901954
- [61] Qiu M, Ren X, Jeong T, et al. Omnipotent phosphorene: a next-generation, two-dimensional nanoplatform for multidisciplinary biomedical applications. *Chem Soc Rev*, 2018, 30: 5588-601
- [62] Tao W, Zhu X, Yu X, et al. Black phosphorus: black phosphorus nanosheets as a robust delivery platform for

- cancer theranostics. *Adv Mater*, 2017, 29: 10.1002/adma.201603276
- [63] Shao J, Xie H, Huang H, et al. Biodegradable black phosphorus-based nanospheres for *in vivo* photothermal cancer therapy. *Nat Commun*, 2016, 7: 12967
- [64] Guo T, Lin Y, Jin GX, et al. Manganese-phenolic network-coated black phosphorus nanosheets for theranostics combining magnetic resonance/photoacoustic dual-modal imaging and photothermal therapy. *Chem Commun*, 2019, 55: 850-3
- [65] Xu YF, Ren F, Liu HH, et al. Cholesterol-modified black phosphorus nanospheres for the first NIR-II fluorescence bioimaging. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 21399-407
- [66] Sun ZB, Zhao YT, Li ZB, et al. TiL_4 -coordinated black phosphorus quantum dots as an efficient contrast agent for *in vivo* photoacoustic imaging of cancer. *Small*, 2017, 13: 1602896
- [67] Zeng X, Luo M, Liu G, et al. Polydopamine-modified black phosphorous nanocapsule with enhanced stability and photothermal performance for tumor multimodal treatments. *Adv Sci*, 2018, 5: 1800510
- [68] Li Z, Hu Y, Fu Q, et al. NIR/ROS-responsive black phosphorus QD vesicles as immunoadjuvant carrier for specific cancer photodynamic immunotherapy. *Adv Funct Mater*, 2019, 30: 1905758
- [69] Tao W, Ji X, Zhu X, et al. Two-dimensional antimonene-based photonic nanomedicine for cancer theranostics. *Adv Mater*, 2018, 30: e1802061
- [70] Zhang S, Guo S, Chen Z, et al. Recent progress in 2D group-VA semiconductors: from theory to experiment. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 982-1021
- [71] Ji J, Song X, Liu J, et al. Two-dimensional antimonene single crystals grown by van der Waals epitaxy. *Nat Commun*, 2016, 7: 13352
- [72] Ouyang J, Feng C, Ji XY, et al. 2D monoelemental germanene quantum dots: synthesis as robust photothermal agents for photonic cancer nanomedicine. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58: 13405-10
- [73] Kong X, Liu Q, Zhang C, et al. Elemental two-dimensional nanosheets beyond graphene. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 2127-57
- [74] Bianco E, Butler S, Jiang S, et al. Stability and exfoliation of germanene: a germanium graphane analogue. *ACS Nano*, 2013, 7: 4414-21
- [75] Kaneko S, Tsuchiya H, Kamakura Y, et al. Theoretical performance estimation of silicene, germanene, and graphene nanoribbon field-effect transistors under ballistic transport. *Appl Phys Express*, 2014, 7: 10-4
- [76] Manzeli S, Ovchinnikov D, Pasquier D, et al. 2D transition metal dichalcogenides. *Nat Rev Mater*, 2017, 2: 17033
- [77] Zhou Z, Li B, Shen C, et al. Metallic 1T phase enabling MoS_2 nanodots as an efficient agent for photoacoustic imaging guided photothermal therapy in the near-infrared-II window. *Small*, 2020, 16: 2004173
- [78] Zhang CJ, Ma Y, Zhang X, et al. Two-dimensional transition metal carbides and nitrides (MXenes): synthesis, properties, and electrochemical energy storage applications. *Energy Environ Mater*, 2020, 3: 29-55
- [79] Huang K, Li ZJ, Lin J, et al. Two-dimensional transition metal carbides and nitrides (MXenes) for biomedical applications. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 5109-24
- [80] Tao W, Kong N, Ji XY, et al. Emerging two-dimensional monoelemental materials (Xenes) for biomedical applications. *Chem Soc Rev*, 2019, 48: 2891-912
- [81] Tao W, Ji XY, Xu X, et al. Antimonene quantum dots: synthesis and application as near-infrared photothermal agents for effective cancer therapy. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2017, 56: 11896-900